Froi	m the I	NIEK	NATIO	NAL	SUKEA	ľ

**PCT** 

NOTIFICATION CONCERNING DOCUMENT TRANSMITTED

To:

United States Patent and Trademark Office (Box PCT) Crystal Plaza 2 Washington, DC 20231 ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing (day/month/year) 23 July 1998 (23.07.98)

in its capacity as elected Office

International application No. PCT/DE97/00245

International filing date (day/month/year) 10 February 1997 (10.02.97)

Applicant

DEUTSCHES KREBSFORSCHUNGSZENTRUM STIFTUNG DES ÖFFENTLICHEN RECHTS et al

e Internationa	al Bureau transmi	ts herewith the follo	owing documents a	and number thereo	f:	
	copy of the E	inglish translation c	of the international	preliminary examin	nation report (Article	36(3)(a))

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland **Authorized officer** 

S. Mafla

Telephone No.: (41-22) 338.83.38

Facsimile No.: (41-22) 740.14.35

## PATENT COOPERATION TREATY

# **PCT**

## INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference K 2375 hu/wd	FOR FURTHER ACTION  See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)		
International application No. PCT/DE97/00245	International filing date (day/month/year) Priority date (day/month/year) 10 February 1997 (10.02.1997) 09 February 1996 (09.02.1996)		
International Patent Classification (IPC) or n A61K 45/06	ational classification and IPC		
Applicant DEUTSCHES KRE	EBSFORSCHUNGSZENTRUM STIFTUNG DES ÖFFE		
This international preliminary example Authority and is transmitted to the a	mination report has been prepared by this International Preliminary Examining pplicant according to Article 36.		
2. This REPORT consists of a total of	sheets, including this cover sheet.		
This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).			
These annexes consist of a to	otal of sheets.		
This report contains indications relations	ting to the following items:		
I Basis of the report			
II Priority			
III Non-establishment	of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability		
IV Lack of unity of in	vention		
V Reasoned statemer citations and expla	at under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; nations supporting such statement		
VI Certain documents	cited		
VII Certain defects in t	he international application		
VIII Certain observation	ns on the international application		
Date of submission of the demand	Date of completion of this report		
03 September 1997 (03.0	9.1997) 07 May 1998 (07.05.1998)		
Name and mailing address of the IPEA/EP European Patent Office D-80298 Munich, Germany Facsimile No. 49-89-2399-4465	Authorized officer  Telephone No. 49-89-2399-0		

Form PCT/IPEA/409 (cover sheet) (January 1994)

Translation

International application No.

### PCT/DE97/00245

#### INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

I. Basis of th	I. Basis of the report			
1. This repor	rt has been drawn o	on the basis of (Replacement sheet in this report as "originally filed"	s which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation and are not annexed to the report since they do not contain amendments.):	
	the international	application as originally filed.		
$\boxtimes$	the description.	pages 1-5	, as originally filed,	
_		pages	_, filed with the demand,	
		pages	, filed with the letter of	
		pages	, filed with the letter of	
$\bowtie$	the claims,	Nos.	_ , as originally filed,	
		Nos.	, as amended under Article 19,	
		Nos.	, filed with the demand,	
		Nos. 1-4	, filed with the letter of 20 April 1998 (20.04.1998) ,	
		Nos.	, filed with the letter of	
	the drawings,	sheets/fig	_ , as originally filed,	
		sheets/fig	_ , filed with the demand,	
		sheets/fig	, filed with the letter of,	
		sheets/fig	, filed with the letter of	
2. The ameno	dments have resulte	ed in the cancellation of:		
	the description,	pages		
	the claims,	Nos.		
	the drawings,	sheets/fig		
			nendments had not been made, since they have been considered e Supplemental Box (Rule 70.2(c)).	
	, <b>,</b>	,		
4. Additional	l observations, if no	ecessary:		

#### INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No. PCT/DE 97/00245

	Statement			
	Novelty (N)	Claims	1-4	YES
		Claims		NO
	Inventive step (IS)	Claims	1-4	YES
		Claims		NO
Industrial applicability (IA)		Claims	1-4	YES
		Claims		NO
	Citations and explanations			
	The following doc	uments are menti	oned in this rep	port:
	D1: Molecula	ar Endocrinology	7, 1502-1514 (1	.993)

- to the prior art relevant for the application and is cited only as an expert opinion.
- Document D1 discloses that the transcription activator CREM is activated by phosphorylation and genes in reading direction (down-stream), which are of consequence for spermatogenesis (see page 1502/abstract; page 1511, right column, last paragraph of the text).
- The application discloses that spermatogenesis is perturbed if CREM deficiency is present or CREM is not present in phosphorylated form.

A process is claimed (and a corresponding kit) for study/supervision of spermatogenesis, wherein CREM

## INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No. PCT/DE 97/00245

and/or CREM dependent proteins are determined.

The process as per the invention is described in document D2.

The subject matter of the application claimed in claims 1 to 4 appears to be novel and inventive in the light of the above, since document D1 gives no indication of the invention and the practicability of the invention is proved by document D2.

# **PCT**

### INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

(Artikel 18 sowie Regeln 43 und 44 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts	WEITERES siehe Mitteilung	über die Übermittlung des internationalen		
K 2375 hu/wd	Kecherchenberich	Recherchenberichts (Formblatt PCT/ISA/220) sowie, soweit zutreffend, nachstehender Punkt 5		
Internationales Aktenzeichen	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr)	(Frühestes) Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr)		
PCT/DE 97/00245	10/02/1997	09/02/1996		
Anmelder				
	·			
DEUTSCHES KREBSFORSCHUNGSZE	NTRUMet al.			
Dieser internationale Recherchenbericht wurd Artikel 18 übermittelt. Eine Kopie wird dem I	e von der Internationalen Recherchenbehör nternationalen Büro übermittelt.	rde erstellt und wird dem Anmelder gemäß		
Dieser internationale Recherchenbericht umfa  X Darüber hinaus liegt ihm jeweils ei	ßt insgesamt 4 Blätter. ne Kopie der in diesem Bericht genannten	Unterlagen zum Stand der Technik bei.		
1. X Bestimmte Ansprüche haben sich al	s nicht recherchierbar erwiesen (siehe Feld	1).		
2. Mangelnde Einheitlichkeit der Erfin	dung (siehe Feld II).			
_				
3. In der internationalen Anmeldung i Recherche wurde auf der Grundlag	ist <b>ein Protokoll einer Nucleotid- und/oder</b> A e des Sequenzprotokolls durchgeführt,	Aminosäuresequenz offenbart; die internationale		
das zusammen mit der internationalen Anmeldung eingereicht wurde.				
das vom Anmelder getrennt von der internationalen Anmeldung vorgelegt wurde,				
dem jedoch keine Erklärung beigefügt war, daß der Inhalt des Protokolls nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung in der eingereichten Fassung hinausgeht.				
das vo	n der Internationalen Recherchenbehörde is	n die ordnungsgemäße Form übertragen wurde.		
4. Hinsichtlich der Bezeichnung der Erfindung				
· ·	r vom Anmelder eingereichte Wortlaut gen	ehmigt.		
	ler Wortlaut von der Behörde wie folgt fest	_		
5. Hinsichtlich der Zusammenfassung				
X wird der	vom Anmelder eingereichte Wortlaut gene	ehmigt.		
wurde d festgeset	er Wortlaut nach Regel 38.2b) in der Feld tzt. Der Anmelder kann der Internationaler	III angegebenen Fassung von dieser Behörde n Recherchenbehörde innerhalb eines Monats nach Recherchenberichts eine Stellungnahme vorlegen.		
6. Folgende Abbildung der Zeichnungen ist mi	it der Zusammenfassung zu veröffentlichen	:		
	Anmelder vorgeschlagen	X keine der Abb.		
weil der	Anmelder selbst keine Abbildung vorgesch	ريم ا		
weil dies	e Abbildung die Erfindung besser kennzeich	hnet.		
· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·	<u> </u>			

## PCT/DE 97/00245

Feld I	Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 1 auf Blatt 1)
Gemäß	Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:
1. <b>X</b>	Ansprüche Nr. weil Sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich Siehe Beilage
2.	Ansprüche Nr. weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3.	Ansprüche Nr. weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.
Feld II	Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)
Die inte	ernationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält
—	Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser
1.	Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchengebuhren rechtzeitig entdichtet hat, erstrecht sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche der internationalen Anmeldung.
2.	Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchengebühr gerechtfertigt hätte, hat die Internationale Recherchenbehörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3.	Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche der internationalen Anmeldung, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4.	Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:
Bemer	kungen hinsichtlich eines Widerspruchs  Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.  Die Zahlung zusätzlicher Gebühren erfolgte ohne Widerspruch.

WEITERE ANGABEN

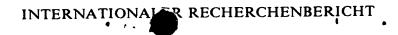
PCT/ISA/ 210

Die Ansprüche sind zu allgemein formuliert um eine angemessene Suche zu ermöglichen. Die chemischen Verbindungen sind nicht durch ihre chemische Zusammensetzung kenngezeichnet sondern durh ihre biologischen Akktivität. Die Ausdrücke "zur positiven Regulierung ein oder mehr Stoffe von CREM, ..." und " zur negativen Regulierung ein oder mehr Stoffe von einer CREM-hemmende Verbindung, ..." beeinhalten eine grosse Zahl von Verbindungen . Durch derartige Ausdrücke werden chemische Substanzen nicht eindeutlich charakterisiert. Die beanspruchte therapeutische Wirkung ist nicht gestützt durch pharmakologische Beispiele. Durch die Abwesenheit pharmakologischer Daten wird die Beurteilung des technischen Gegenstandes der Ansprüche und des Standes der Technik fragwürdig und subjektiv. Es kann deshalb durchaus sein, dass der nächliegende Stand der Technik nicht im Recherchenbericht zittiert wurde.



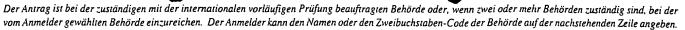
A. KLASSI	FIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES				
IPK 6	A61K45/06				
	ternationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen KI	assifikation und der IPK			
	RCHIERTE GEBIETE er Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymb	ole )			
IPK 6	A61K				
Recherchiert	te aber nicht zum Mindestprüßtoff gehörende Veröffentlichungen, so	weit diese unter die recherchierten Gebiete	: fallen		
Während de	r internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (N	ame der Datenbank und evtl. verwendete	Suchbegriffe)		
	ESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN  Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angab	se der in Retracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.		
Kategorie*	Bezeichnung der Veroitenutchung, sowat erfolderlich unter Angat	du in pedacin kommondur 1919			
^	BIOLOGY OF REPRODUCTION, 50 (4).	1994	1-7		
Α	869-881., XP000677640	1334.			
	WEST A P ET AL: "Differential re	gulation			
	of cyclic adenosine 3',5'-monopho	sphate			
	(cAMP) response element-binding p and cAMP response element modulat	or			
	messenger ribonucleic acid transc	ripts by			
	follicle-stimulating hormone and	androgen			
· ·	in the adult rat testis"				
	siehe Seite 879, Spalte 1, Absatz 2 - Seite 880, Spalte 2, Absatz 3				
	Serie 800, Sparte 2, Absatz 3				
	-/				
	tere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu ehmen	Siehe Anhang Patentfamilie	:		
<u> </u>		"T" Spätere Veröffentlichung, die nach den	n internationalen Anmeldedatum		
'A' Veröff	entlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, ücht als besonders bedeutsam anzusehen ist	oder dem Prioritätsdatum veröffentlich Anmeldung nicht kollidiert, sondern n	ur zum Verstandnis des der		
'E' älteres	Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen	Erfindung zugrundeliegenden Prinzips Theorie angegeben ist			
'L' Veröffe	entlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweiselhast er-	"X" Veröffentlichung von besonderer Bede kann allein aufgrund dieser Veröffentl	ichung nicht als neu oder auf		
andere	en zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer en im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden	erfinderischer Tätigkeit beruhend betra 'Y' Veröffentlichung von besonderer Bede	utung: die beanspruchte Erfindung		
ausgef		kann nicht als auf erfinderischer Tätig werden, wenn die Veröffentlichung mi	t einer oder menreren anderen		
eine B	entlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, enutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht	Veröffentlichungen dieser Kategorie in diese Verbindung für einen Fachmann	naheliegend ist		
"P" Veröffe dem b	entlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach eanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist	"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselb			
Datum des	Abschlusses der internationalen Recherche	Absendedatum des internationalen Re	cherchenberichts		
,	1.Juli 1997	1 4. 08. 97			
		Daniel Calabi And Daniel			
Name und	Postanschrift der Internationale Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2	Bevollmächtigter Bediensteter			
	NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,	lohomto C			
1	Fax (+31-70) 340-3016	Leherte, C			

1



		PCI/DE 37	
			I Day Assessed No.
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kom	menden l'eile	beu. Anspruch Nr.
C.(Fortsetz: Kategorie*	Bezeichnung der Veröffendlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kom  MOLECULAR ENDOCRINOLOGY, 7 (11). 1993. 1502-1514., XP002036608 DELMAS V ET AL: "Induction of CREM activator proteins in spermatids: Down-stream targets and implications for haploid germ cell differentiation" siehe Seite 1510, Spalte 2, Absatz 2 - Seite 1511, Spalte 2, Absatz 3		Betr. Anspruch Nr.  1-7

1



IPEA/	i de la companya de	

# **PCT**

KAPITEL II

### ANTRAG AUF INTERNATIONALE VORLÄUFIGE PRÜFUNG

nach Artikel 31 des Vertrags über die internationale Zusammenarbeit auf dem Gebiet des Patentwesens:
Der (die) Unterzeichnete(n) beantragt (beantragen), daß für die nachstehend bezeichnete internationale Anmeldung die internationale vorläufige Prüfung nach dem Vertrag über die internationale Zusammenarbeit auf dem Gebiet des Patentwesens durchgeführt wird.

Von der mit der in	nternationalen vorläufigen F 	Prüfung beauftragte	n Behörde auszufüllen	
Bezeichnung der IPEA		Eingangsdatum des ANTRAGS		
Feld Nr. I KENNZEICHNUNG DEF	R INTERNATIONALEN	ANMELDUNG	Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts K 2375	
Internationales Aktenzeichen PCT/DE97/00245	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 10. Febr. 1997		(Frühester) Prioritätstag (Tag/Monat/Jahr) 9. Febr. 1996	
Bezeichnung der Erfindung Regulierung der Spermato	ogenese			
Feld Nr. II ANMELDER				
Name und Anschrift: (Familienname. Vorname. Bei der Anschrift sind die	; bei juristischen Personen vollständige Postleitzahl und der Name des Staats	amiliche Bezeichnung. anzugeben.)	Telefonnr.:	
Deutsches Krebsforschungszentrum Stiftung des öffentlichen Rechts Im Neuenheimer Feld 280 69120 Heidelberg			Telefaxnr.:	
			Fernschreibnr.:	
Staatsangehörigkeit (Staat): DE	Si	tz oder Wohnsitz (	Staat): DE	
SCHÜTZ, Günther Zeppelinstr. 86 69121 Heidelberg	ei juristischen Personen vollständige amtl	liche Bezeichnung. Bei der A	Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.)	
Staatsangehörigkeit (Staat):	S	Sitz oder Wohnsitz (Staat):		
DE		DE		
Name und Anschrift: (Familienname, Vorname: b.  BLENDY, Julie A.  Kastanienweg 8 69221 Dossenheim	ei juristischen Personen vollständige amtl	iche Bezeichnung. Bei der A	anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.)	
Staatsangehörigkeit (Staat):	Si	tz oder Wohnsitz (	Staat): DE	
US				
Weitere Anmelder sind auf einem F	Fortsetzungsblatt angegeben.			

Blatt Nr. . . . . . . . . . . .

Internationales Aktenzeichen PCT/DE97/00245

Fortsetzung von Feld Nr. II ANMELDER	
Wird keines der folgenden Felder benutzt, s	so ist dieses Blatt dem Antrag nicht beizufügen.
Name und Anschrift: (Familienname. Vorname: bei juristischen Personen vollständig KÄSTNER, Klaus Kastanienweg 8 69221 Dossenheim	ige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.)
Staatsangehörigkeit (Staat):	Sitz oder Wohnsitz (Staat):
DE	DE
Name und Anschrift: <i>(Familienname, Vorname: bei juristischen Personen vollständig</i> WEINBAUER, Gerhard Idenbrockplatz 16 68159 Münster	ge amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.)
Staatsangehörigkeit (Staat): DE	Sitz oder Wohnsitz (Staat):  DE
	e amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.)
NIESCHLAG,Eberhard Gremmendorfer Weg 91 48167 Münster	Amiliane bezeichnung. Dei der Ansam ji sum die 1 ostienzum mit der name des siduis anzugeven.)
Staatsangehörigkeit (Staat): DE	Sitz oder Wohnsitz (Staat):  DE
Name und Anschrift: (Familienname, Vorname: bei juristischen Personen vollständige	amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.)
Staatsangehörigkeit (Staat):	Sitz oder Wohnsitz (Staat):
Weitere Anmelder sind auf einem zusätzlichen Fortsetzungs	iblatt angegeben.

17

Formblatt PCT/IPEA/401 (Fortsetzungsblatt) (Januar 1994: Nachdruck Januar 1997) Siehe Anmerkungen zu diesem Antragsformular

			p		
		Blatt Nr. 3	Internationales Aktenzeichen		
		Blatt Nr	PCT/DE97/00245		
Feld Nr. III ANWALT ODER	GEMEINSAMER V	/ERTRETER; ZUSTELLAN	SCHRIFT		
Die folgende Person ist X	Anwalt	gemeinsamer Vertreter			
und ist vom (von den) An Prüfung.	melder(n) bereits früh	ner bestellt worden und vertritt ih	n (sie) auch für die internationale vorläufige		
wird hiermit bestellt:	eine etwaige frühere	Bestellung eines Anwalts/geme	insamen Vertreters wird hiermit widerrufen.		
		her bestellten Anwal/gemeinsan ng beauftragten Behörde bestell	nen Vertreter, nur für das Verfahren vor der t.		
Name und Anschrift: (Familienname. Bei der Anschrift	Vorname; bei juristischen Per fi sind die Postleitzahl und de	rsonen vollständige amtliche Bezeichnung. ir Name des Staats anzugeben.)	Telefonnr.:		
Dr. Bernard Hub	er		Telefaxnr.:		
	HUBER &	SCHUSSLER			
	Patentanwälte	· Patent Attorneys	Fernschreibnr.:		
	Tel. 089/42 72 47	e 246 · 81825 Münchert 18 · Fax 089/42 72 47 49			
Dieses Kästchen ist a Feld eine spezielle Z	· · · · · · · ·	in Anwalt oder gemeinsamer Ve	rtreter bestellt ist und statt dessen im obigen		
Feld Nr. IV ERKLÄRUNG BE	TREFFEND ÄNDE	RUNGEN			
Der Anmelder wünscht, daß die m	it der internationalen	vorläufigen Prüfung beauftragte	e Behörde*		
i) X die internationale v eingereichten Fassun		uf der Grundlage der interna	tionalen Anmeldung in der ursprünglich		
ii) die Änderungen nach	n Artikel 34				
	der Beschreibung (Ä	nderungen liegen bei)			
	der Ansprüche (Ände	erungen liegen bei)			
berücksichtigt.	der Zeichnungen (Än	iderungen liegen bei)			
iii) die beim Internationa bei).	alen Büro eingereicht	en Änderungen der Ansprüche	nach Artikel 19 berücksichtigt (Kopie liegt		
iv) die Änderungen der	Ansprüche nach Artil	kel 19 nicht berücksichtigt, sond	lern als überholt ansieht.		
den Beginn der internationalen vorläufigen Prüfung bis zum Ablauf von 20 Monaten ab dem Prioritätsdatum aufschiebt, sofern die Behörde nicht eine Kopie nach Artikel 19 vorgenommener Änderungen oder eine Erklärung des Anmelders erhält, daß er keine solchen Änderungen vornehmen will (Regel 69.1 d)). (Dieses Kästchen darf nur angekreuzt werden, wenn die Frist nach Artikel 19 noch nicht abgelaufen ist.)					
Anmeldung in der ursprüngl Artikel 19 und/oder Änderun Prüfung beauftragten Behörd	ich eingereichten Fa gen der international le eingeht, bevor dies	ssung begonnen: wenn eine K en Anmeldung nach Artikel 34	ifung auf der Grundlage der internationalen opie der Änderungen der Ansprüche nach bei der mit der internationalen vorläufigen filichen Bescheids oder des internationalen erwendet.		
Feld Nr. V BENENNUNG VON	N STAATEN ALS A	USGEWÄHLTE STAATEN			
	des PCT gebunden si	nd) ausgenommen	as heißt, alle Staaten, die bestimmt wurden		
(Möchte der Anmelder		icht auswählen, sind die Namen o	oder Zweibuchstaben-Codes dieser Staaten		

Blatt Nr. 4							
	• • •	PCT/DE97/00245					
Feld Nr. VI KONTROLLISTE							
Dem Antrag liegen folgende Unterlagen für di internationalen vorläufigen Prüfung bei:	e Zwecke de	er		der internationalen vorläufigen Prüfung Iftragten Behörde auszufüllen			
1. Änderungen nach Artikel 34			erhal	ten nicht erhalten			
Beschreibung	:	Blätter					
Ansprüche	;	Blätter					
Zeichnungen	:	Blätter					
2. Begleitschreiben zu den			_				
Änderungen nach Artikel 34	:	Blätter					
3. Kopie der Änderungen nach Artikel 19	;	Blätter					
4. Kopie einer Erklärung nach Artikel 19	:	Blätter					
5. Sonstige (einzeln aufführen):	:	Blätter					
Dem Antrag liegen außerdem die nachstehend	angekreuzte	n Unterlagen be	ei:				
1. unterzeichnete gesonderte Vollmac	cht	4. <b>x</b>	Blatt für die Geb	pührenberechnung			
2. Kopie der allgemeinen Vollmacht		5.	sonstige (einzeln	aufführen):			
3. Begründung für das Fehlen der Un	terschrift		abaak DM 20	0.2			
		3	check DM 32	92,			
Feld Nr. VII UNTERSCHRIFT DES ANM	ELDERS, A	ANWALTS OF	DER GEMEINSA	MEN VERTRETERS			
Der Name jeder unterzeichnenden Person ist neben de inwelcher Eigenschaft die Person unterzeichnet.	er Unterschrift	t zu wiederholen.	und es ist anzugeben	s. sofern sich dies nicht aus dem Antrag ergibt,			
- g							
Dr. Andrea Schüßler	2	Sept. 1997	7				
DI. Andrea Schobler	٥.	sept. 135,	,				
A. Shi Ble	_		·				
y was you	)						
Europäische Patentvertret	erin						
Von der mit der internat	ionalen vorl	äufigen Prüfung	g beauftragten Bei	hörde auzufüllen			
Datum des tatsächlichen Eingangs des AN	TRAGS:						
Geändertes Eingangsdatum des Antrags von BERICHTIGUNGEN nach Regel 60.1							
3. Eingangsdatum des Antrags NACH Ablauf von 19 Monaten ab Prioritätsdatum: Punkt 4 und Punkt 5, unten, finden keine Anwendung.  Der Anmelder wurde entsprechend unterrichtet							
4. Eingangsdatum des Antrags INNERHALB 19 Monate ab Prioritätsdatum wegen Fristverlängerung nach Regel 80.5.							
5. Das Eingangsdatum des Antrags liegt nach Ablauf von 19 Montaten ab Prioritätsdatum, der verspätete Eingang ist aber nach Regel 82 ENTSCHULDIGT.							
	/om Internet	ionalas Das-	f::llas				
	om internat	ionalen Büro aı	uszuruilen				
Antrag vom IPEA erhalten am:							

#### Vom Anmeldeamt auszufüllen -Internationales Aktenzeichen ANTRAG Internationales Anmeldedatum Der Unterzeichnete beantragt, daß die vorliegende internationale Anmeldung nach dem Vertrag über die internationale Zusammenarbeit auf dem Gebiet des Name des Anmeldeamts und "PCT International Application" Patentwesens behandelt wird. Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts (falls gewünscht) (max. 12 Zeichen) 2375 hu/wd Feld Nr. I BEZEICHNUNG DER ERFINDUNG Regulierung der Spermatogenese Feld Nr. II ANMELDER Name und Anschrift: (Familienname, Vorname: bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.) Diese Person ist gleichzeitig Erfinder Deutsches Krebsforschungszentrum Telefonnr.: Stiftung des öffentlichen Rechts Im Neuenheimer Feld 280 Telefaxnr.: 69120 Heidelberg Fernschreibnr.: Staatsangehörigkeit (Staat): Sitz oder Wohnsitz (Staat): DE DE Diese Person ist Anmelder alle Bestimalle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika nur die Vereinigten die im Zusatzfeld X für folgende Staaten: mungsstaaten angegebenen Staaten Staaten von Amerika Feld Nr. III WEITERE ANMELDER UND/ODER (WEITERE) ERFINDER Name und Anschrift: (Familienname, Vorname: bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben) Diese Person ist: nur Anmelder SCHÜTZ, Günther Zeppelinstr. 86 Anmelder und Erfinder 69121 Heidelberg nur Erfinder (Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.) Staatsangehörigkeit (Staat): Sitz oder Wohnsitz (Staat): DE DE Diese Person ist Anmelder alle Bestimalle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme nur die Vereinigten die im Zusatzfeld × für folgende Staaten: mungsstaaten der Vereinigten Staaten von Amerika angegebenen Staaten Weitere Anmelder und/oder (weitere) Erfinder sind auf einem Fortsetzungsblatt angegeben. Feld Nr. IV ANWALT ODER GEMEINSAMER VERTRETER; ZUSTELLANSCHRIFT Die folgende Person wird hiermit bestellt/ist bestellt worden, um für den (die) Anmelder gemeinsamer Anwalt vor den zuständigen internationalen Behörden in folgender Eigenschaft zu handeln als: X Vertreter Name und Anschrift: (Familienname, Vorname: bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.)

HUBER & SCHÜSSLER

Patentanwälte · Patent Attorneys

Truderinger Straße 246 · 81825 München

Tel. 089/42 72 47 48 · Fax 089/42 72 47 49

Dieses Kästchen ist anzukreuzen, wenn kein Anwalt oder gemeinsamer Vertreter bestellt ist und statt dessen im obigen Feld

Formblatt PCT/RO/101 (Blatt 1) (5. Juli 1994; Nachdruck Juli 1996)

eine spezielle Zustellanschrift angegeben ist.

Dr. Bernard Huber

089/42724748

089/42724749

Telefaxnr.:

Fernschreibnr.:

Blatt Nr. . . . . . . . .

Fortsetzung von Feld Nr. III WEITERE ANMELDER UND/ODER (WEITERE) ERFINDER						
Wird keines der folgenden Felder benutzt, so ist dieses Blatt dem Antrag nicht beizufügen.						
Name und Anschrift: (Familienname, Vornam Bei der Anschrift sind d  BLENDY, Julie A.  Kastanienweg 8  69221 Dossenheim	Diese Person ist:  nur Anmelder  Anmelder und Erfinder  nur Erfinder (Wird dieses Kästche angekreuzt, so sind die nachstehende Angaben nicht nötig.)					
	US		DE			
Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten: alle Bestimmungsstaaten	alle Bestimmungssta der Vereinigten Staa	aaten mit Ausnahme iten von Amerika	x nur die Vereinigten die im Zusatzfeld angegebenen Staate			
Name und Anschrift: (Familienname. Vorname Bei der Anschrift sind di KÄSTNER, Klaus Kastanienweg 8 69221 Dossenheim	e: bei juristischen Personen voll. ie Postleitzahl und der Name d	ständige amtliche Bezeit es Staats anzugeben).	Diese Person ist:  nur Anmelder  Anmelder und Erfinder  nur Erfinder (Wird dieses Kästche angekreuzt, so sind die nachstehende Angaben nicht nötig.)			
Staatsangehörigkeit (Staat):	DE	Sitz oder Wohns	itz (Staat): DE			
Diese Person ist Anmelder alle Bestimfür folgende Staaten:	alle Bestimmungssta der Vereinigten Staa	aten mit Ausnahme ten von Amerika	x nur die Vereinigten die im Zusatzfeld angegebenen Staate			
Name und Anschrift: (Familienname. Vorname Bei der Anschrift sind die WEINBAUER, Gerhard Idenbrockplatz 16 68159 Münster	: bei juristischen Personen volls e Postleitzahl und der Name du	nändige amtliche Bezeic es Staats anzugeben)	Diese Person ist:  nur Anmelder  Anmelder und Erfinder  nur Erfinder (Wird dieses Kästche angekreuzt, so sind die nachstehende Angaben nicht nötig.)			
Staatsangehörigkeit (Staat):	DE	Sitz oder Wohnsi	itz (Staat):  DE			
Diese Person ist Anmelder alle Bestimfür folgende Staaten: alle mungsstaaten	alle Bestimmungssta: der Vereinigten Staat		x nur die Vereinigten die im Zusatzfeld angegebenen Staater			
Name und Anschrift: (Familienname. Vorname. Bei der Anschrift sind die NIESCHLAG, Eberhard Gremmendorfer Weg 91 48167 Münster	bei juristischen Personen vollst Postleitzahl und der Name de	tändige amtliche Bezeic. s Staats anzugeben)	Diese Person ist:  nur Anmelder  Anmelder und Erfinder  nur Erfinder (Wird dieses Kästcher angekreuzt, so sind die nachstehender Angaben nicht nötig.)			
Staatsangehörigkeit (Staat):	DE	Sitz oder Wohnsi	tz (Staat): DE			
Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten: alle Bestimmungsstaaten	alle Bestimmungsstaa der Vereinigten Staat		nur die Vereinigten die im Zusatzfeld angegebenen Staaten			
Weitere Anmelder und/oder (weitere) Erfinder sind auf einem zusätzlichen Fortsetzungsblatt angegeben.						

- <del>- -</del> -

Blatt Nr 3	}
------------	---

Feld	Feld Nr. V BESTIMMUNG VON STAATEN					
Die fo	olgend	en Bestimmungen nach Regel 4.9 Absatz a werden hie	rmit '	vorger	nommen (bitte die entsprechenden Kästchen ankreuzen; wenigstens	
ein Kas	ichen n	nuß angekreuzi werden):		-		
Kegio		ARIPO-Patent: KE Kenia I S Lecotho MW Moles	: 6	س دع م		
	_	der Vertragsstaat des Harare-Protokolls und des PC	T ist		an. SZ Swasiland. UG Uganda und jeder weitere Staat,	
	EA	Eurasischen Patentübereinkommens und des PCT is	n, TM st	I Turk	elarus, KG Kirgisistan, KZ Kasachstan, MD Republik emenistan und jeder weitere Staat, der Vertragsstaat des	
X	EP	Europäisches Patent: AT Österreich, BE Belgi DK Dänemark, ES Spanien. FI Finland, FR Frankre Italien. LU Luxemburg, MC Monaco, NL Niederl	en. (eich. ( lande	GB V. . PT	nd LI Schweiz und Liechtenstein. DE Deutschland, ereinigtes Königreich, GR Griechenland, IE Irland, IT Portugal, SE Schweden und jeder weitere Staat, der	
	OA	OAPI-Patent: BF Burkina Faso. BJ Benin. CF CM Kamerun. GA Gabun. GN Guinea, ML Mali. i	ens u Zen MR	ınd de tralafr Maure	es PCT ist  rikanische Republik, CG Kongo, CI Côte d'Ivoire,  stanien, NE Niger SN Senegal TD Tschad TG Togo	
		Verfahren gewünscht wird, bitte auf der gepunkteten L	una inie a	des Pi ingebei	CT ist (falls eine andere Schutzrechtsart oder ein sonstiges n)	
Natio	nales	Patent (falls eine andere Schutzrechtsart oder ein sonstiges Ve	erfahr	en gew	ünscht wird, bitte auf der gepunkteten Linie angeben);	
		Albanien	$\Box$		Lettland	
$\Box$		Armenien			Republik Moldau	
Ħ		Österreich	$\vdash$		Madagaskar	
Ħ		Australien			Die ehemalige jugoslawische Republik	
$\vdash$		Aserbaidschan	Ш	IVEE		
H		Barbados		MIN	Mazedonien	
H		Bulgarien	H		Mongolei	
		Brasilien	님		/ Malawi	
			Ц		Mexiko	
님	_	Belarus	$\sqcup$		Norwegen	
		Kanada	Ц		Neuseeland	
		und LI Schweiz und Liechtenstein	$\sqcup$		Polen	
님		China		PT	Portugal	
닏		Tschechische Republik			Rumänien	
Ц		Deutschland		RU	Russische Föderation	
Ц		Dänemark		SD	Sudan	
Ц		Estland		SE	Schweden	
		Spanien		SG	Singapur	
		Finnland		SI	Slowenien	
	GB	Vereinigtes Königreich		SK	Slowakei	
	GE	Georgien		TJ	Tadschikistan	
	HU	Ungarn		TM	Turkmenistan	
		Israel	$\sqcap$		Türkei	
	IS	Island	Ī		Trinidad und Tobago	
X	JP	Japan			Ukraine	
	KE	Kenia			Uganda	
		77	$\overline{\mathbb{X}}$		Vereinigte Staaten von Amerika	
		Demokratische Volksrepublik Korea	يننا			
				ΠZ	Usbekistan	
	KR	Republik Korea	H		Vietnam	
		Kasachstan	با			
H		C · I			ür die Bestimmung von Staaten (für die Zwecke eines	
H					Patents), die dem PCT nach der Veröffentlichung mblatts beigetreten sind:	
=		2100114			-	
=		Lesotho	$\vdash$			
=		Litauen	Щ			
	LU 1	Luxemburg				
Zusät	zlich	zu den oben genannten Bestimmungen nimmt der	Anme	elder r	nach Regel 4.9 Absatz b auch alle anderen nach dem	
PC 1 Z	zuiassi	gen Bestimmungen vor mit Ausnahme der Bestimmu	ing vo	on _		
Bestin	nmen nmun	der erklärt. daß diese zusätzlichen Bestimmungen unte g, die vor Ablauf von 15 Monaten ab dem Prioritätse	er der	m Vor	behalt einer Bestätigung stehen und jede zusätzliche	
Anme	lder zi	iruckgenommen gilt. (Die Bestätigung einer Bestimmung erfolgt	t durch	ı die Ein	reichung einer Mitteilung, in der diese Bestimmung angegeben wird,	

Blatt	Νr	4	

Feld Nr. VI PRIORITÄTSANSPRUCH Weitere Prioritätsansprüche sind im Zusatzfeld ang						
Die Priorität der folgenden frül	heren Anmeldung(en) wird hiermit b	beansprucht:				
Staat (Anmelde- oder Bestimmungsstaat der Anmeldung)	Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr)	Aktenzeichen	Anmeldeamt (nur bei regionaler oder internationaler Anmeldung)			
Deutschland	9. Februar 1996	196 04 773.0				
(2)						
(3)						
Das Anmeldeamt wird h	<i>ungt werden):</i> tiermit ersucht, eine beglaubigte Abs	em Amt ausgestellt werden soll. das für die Zwec schrift der oben in Zeile(n)1 Internationalen Büro zu übermitteln	v			
Feld Nr. VII INTERNATIO	NALE RECHERCHENBEHÖRI	DE				
Recherchenbehörden für die internat die die internationale Recherche durc	cherchenbehörde (ISA) (Sind zwei od ionale Recherche zuständig, ist der Name d chführen soll: Zweibuchstaben-Code genüg n, wenn eine Recherche (internationale behörde beantragt oder von ihr durchge die Ergebnisse einer solchen früheren Re (bzw. deren Übersetzung) oder des Recherch Datum (Tag/Monat/Ja	der Behörde anzugeben.  [SA /EF  [Scherche, Recherche internationaler Art  fführt worden ist und diese Behörde nun  echerche zu stittzen. Die Recherche oder  henantrags zu bezeichnen.				
State (odd) 15515Hatts 1 Hitty.	Datum Tuginonauva	m). Aktenzeichen.				
Feld Nr. VIII KONTROLL	ISTE					
Diese internationale Anmeldu		Anmeldung liegen die nachstehend a	angekreuzten Unterlagen bei:			
1. Antrag : 4 2. Beschreibung : 5	Blätter Vollmacht		Gebührenberechnung			
3. Ansprüche : 2	Blätter 2. Kopie der all Vollmacht	gemeinen 6. Gesonderte legten Mikro	Angaben zu hinter- oorganismen			
4. Zusammenfassung: 1	Blätter 3. Begründung i der Unterschi		tokolle für Nucleotide minosäuren (Diskette)			
5. Zeichnungen :	Blätter 4. X Prioritätsbele	· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·	nzeln aufführen):			
Insgesamt 12	Blätter Nr. VI kennze	eichnen):	4236, folat			
Abbildung Nr der Z	eichnungen (falls vorhanden) soll m	nit der Zusammenfassung veröffentli	cht werden.			
	FT DES ANMELDERS ODER DE					
ergibt, in welcher Eigenschaft die Pers	rson ist neben der Unterschrift zu wiederh on unterzeichnet.	nolen, und es ist anzugeben, sofern sich dies	s nicht eindeutig aus dem Antrag			
Dr. Andrea Schüßler						
(Patentanwältin)						
Vom Anmeldeamt auszufüllen						
Datum des tatsächlichen Eing internationalen Anmeldung:			2. Zeichnungen einge-			
fristgerecht eingegangener Un	Geändertes Eingangsdatum aufgrund nachträglich, jedoch fristgerecht eingegangener Unterlagen oder Zeichnungen zur Vervollständigung dieser internationalen Anmeldung:					
4. Datum des fristgerechten Eingangs der angeforderten Richtigstellungen nach Artikel 11(2) PCT:						
5. Vom Anmelder benannte Internationale Recherchenbeho	örde: ISA /	6. Übermittlung des Recherch Zahlung der Recherchenge				
Vom Internationalen Büro auszufüllen ———————————————————————————————————						



# **PCT**

# INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference K 2375 hu/wd	FOR FURTHER ACTION	See Notific Preliminary	cation of Transmittal of International Examination Report (Form PCT/IPEA/416)		
International application No.	International filing date (day/n	nonth/year)	Priority date (day/month/year)		
PCT/DE97/00245	10 February 1997 (10.0	02.1997)	09 February 1996 (09.02.1996)		
International Patent Classification (IPC) or t A61K 45/06	national classification and IPC				
Applicant DEUTSCHES KR	EBSFORSCHUNGSZEN1	TRUM STI	FTUNG DES ÖFFE		
This international preliminary example is transmitted to the analysis.	amination report has been prepapplicant according to Article 36	pared by this	International Preliminary Examining		
2. This REPORT consists of a total of	sheets, including	ng this cover	sheet.		
This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).					
These annexes consist of a	total of 1 sheets.				
3. This report contains indications rela	ating to the following items:				
I Basis of the repor	t				
II Priority					
III Non-establishmer	nt of opinion with regard to nove	lty, inventive	step and industrial applicability		
IV Lack of unity of i	nvention				
V ⊠ Reasoned stateme		rd to novelty, ent	inventive step or industrial applicability;		
VI Certain document	s cited				
VII Certain defects in	the international application				
VIII Certain observation	ons on the international applicati	on			
Date of submission of the demand	Date c	of completion	of this report		
03 September 1997 (03.	09.1997)	07	7 May 1998 (07.05.1998)		
Name and mailing address of the IPEA/EP European Patent Office D-80298 Munich, Germany		Authorized officer			
Facsimile No. 49-89-2399-4465	Telepl	Telephone No. 49-89-2399-0			

Translation



International application No.

## PCT/DE97/00245

		report		£ ( D = 1 = 2 = 2 = 2 = 2 = 2 = 2 = 2 = 2 = 2		to the receiving Office in response to an invitation
I. This under	report Articl	nas been drawn o	in this report	as "originally filed"	and are not annexed to the	e report since they do not contain amendments.):
		the international	application a	as originally filed.		
	$\boxtimes$	the description.	pages	1-5	_, as originally filed,	
	_		pages		. filed with the demand.	
			pages		. filed with the letter of	·
			pages		, filed with the letter of	
	$\boxtimes$	the claims.	Nos.		as originally filed.	
			Nos.		. as amended under Artic	ile 19,
			Nos		. filed with the demand.	
			Nos.	1-4	, filed with the letter of	20 April 1998 (20.04.1998) ,
			Nos.		_ , filed with the letter of	·
		the drawings,	sheets/fig _		_ , as originally filed,	
			sheets/fig _		. filed with the demand,	
			sheets/fig _	_= 11-3-7-1	, filed with the letter of	·
			sheets/fig _		, filed with the letter of	
2. The a	mend	ments have result	ed in the can	cellation of:		
		the description.	pages	·		
		the claims.	Nos.			
		the drawings,	sheets/fig			
3.					iendments had not been ma e Supplemental Box (Rule	ade, since they have been considered 70.2(c)).
4. Addit	ional	observations, if n	ecessary:			

#### INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

international application No.
PCT/DE 97/00245

V.	Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability;
	citations and explanations supporting such statement

1.	Statement			
	Novelty (N)	Claims	1 - 4	YES
		Claims		NO
	Inventive step (IS)	Claims	1-4	YES
		Claims		NO
	Industrial applicability (IA)	Claims	1-4	YES
		Claims		NO

2. Citations and explanations

The following documents are mentioned in this report:

D1: Molecular Endocrinology 7, 1502-1514 (1993)

D2: Molecular Human Reproduction 4, 9-15 (1998) \*

\*this document published afterwards, does not belong to the prior art relevant for the application and is cited only as an expert opinion.

- Document D1 discloses that the transcription activator CREM is activated by phosphorylation and genes in reading direction (down-stream), which are of consequence for spermatogenesis (see page 1502/abstract; page 1511, right column, last paragraph of the text).
- The application discloses that spermatogenesis is perturbed if CREM deficiency is present or CREM is not present in phosphorylated form.

A process is claimed (and a corresponding kit) for study/supervision of spermatogenesis, wherein CREM

### INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No. PCT/DE 97/00245

and/or CREM dependent proteins are determined.

The process as per the invention is described in document D2.

The subject matter of the application claimed in claims 1 to 4 appears to be novel and inventive in the light of the above, since document D1 gives no indication of the invention and the practicability of the invention is proved by document D2.



# **PCT**

# INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)

Aktenzeiche	n des A	nmelders oder Anwalts	WEITERES VORGE		ung über die Übersendung des internationalen			
K 2375			WENTERIES VONGE	vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/IPEA/416)				
International	es Akte	nzeichen	Internationales Anmeldeda	datum (Tag/Monat/Jahr) Priority date (Tag/Monat/Jahr)				
PCT/DE97	7/0024	<b>4</b> 5	10/02/1997		09/02/1996			
International	Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK							
A61K45/0	6							
Anmelder	•							
DEUTSCH	IES K	REBSFORSCHUNG	GSZENTRUMet al.					
					-			
			ifungsbericht wurde von e nelder gemäß Artikel 36 ü		onalen vorläufigen Prüfung beauftragten			
2. Dieser	BERIO	CHT umfaßt insgesam	t 3 Blätter einschließlich	n dieses Deckblatts.				
Ze vo	Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT). Diese Anlagen umfassen insgesamt 1 Blätter.							
3. Dieser	Berich	nt enthält Angaben zu	folgenden Punkten:					
	⊠	Grundlage des Beric	hts					
н		Priorität						
l m		Keine Erstellung eine	es Gutachtens über Neuf	neit, erfinderische Tä	itigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit			
IV		MangeInde Einheitlic	hkeit der Erfindung					
V	☒	Begründete Feststell der gewerblichen An	ung nach Artikel 35(2) hi wendbarkeit; Unterlagen	nsichtlich der Neuhe und Erklärungen zu	eit, der erfinderischen Tätigkeit und r Stützung dieser Feststellung			
VI		Bestimmte angeführt	e Unterlagen					
VII		Bestimmte Mängel d	er internationalen Anmel	dung				
VIII								
L								
Datum der 8	inreich	nung des Antrags		Datum der Fertigstell	ung dieses Berichts			
					0			

Datum der Einreichung des Antrags

03/09/1997

0 7 05. 98

Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde

Europäisches Patentamt
D-80298 München
Tel. (+49-89) 2399-0. Tx: 523656 epmu d
Fax: (+49-89) 2399-4465

Datum der Fertigstellung dieses Berichts

D 8 vollmächtigter Bediensteter

Ludwig, G

Telefon (+49-89) 2399-8698

# INTERNATIONALER VORLÄUFIGER **PRÜFUNGSBERICHT**

Internationales Aktenzeichen PCT/DE97/00245

1.	Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigefügt, weil sie keine Änderungen enthalten.):					
	Beschreibung, Seiter	ո։				
	1-5	ursprüngliche Fas	ssung			
	Patentansprüche, Nr.	.:				
	1-4	eingegangen am		22/04/1998	mit Schreiben vom	20/04/1998
2.	Aufgrund der Änderun	gen sind folgende	Unterlagen for	tgefallen:		
	☐ Beschreibung.	Seiten:				
	☐ Ansprüche,	Nr.:				
	☐ Zeichnungen,	Blatt:				
3.	angegebenen Grü		sung der Behö	rde über der	erungen erstellt worde i Offenbarungsgehalt	
4.	Etwaige zusätzliche Be	emerkungen:				
۷.	Begründete Feststell gewerblichen Anwen	ung nach Artikel dbarkeit; Unterlag	35(2) hinsicht gen und Erklä	lich der Neu rungen zur	heit, der erfinderisch Stützung dieser Fest	hen Tätigkeit und der tstellung
1.	Feststellung					
	Neuheit (N)	Ja: Neir	Ansprüchen: Ansprüche	1-4		
	Erfinderische Tätigkeit		Ansprüchen: Ansprüche	1-4		
	Gewerbliche Anwendb		Ansprüche n: Ansprüche	1-4		

2. Unterlagen und Erklärungen

siehe Beiblatt

In diesem Bescheid wird werden folgende Dokument/e (D) genannt:

D1: Molecular Endocrinology 7, 1502-1514 (1993)

D2: Molecular Human Reproduction 4, 9-15 (1998)\*

\*dieses nachpublizierte Dokument gehört nicht zu dem für die Anmeldung relevanten Stand der Technik und wird nur als Expertenmeinung herangezogen

- Dokument D1 offenbart, daß der Transkriptionsaktivator CREM durch Phosphorylierung aktiviert wird und Gene in Ableserichtung (down-stream) aktiviert, welche bei der Spermiogenese von Bedeutung sind (Seite 1502/Zusammenfassung; Seite 1511, rechte Spalte, letzter Absatz des Textes).
- 2. Die Anmeldung offenbart, daß die Spermatogenese gestört ist, wenn CREM-Defizienz vorliegt oder CREM nicht in phosphorylierter Form vorliegt.

Beansprucht wird ein Verfahren (und ein entsprechender Kit) zur Untersuchung/Überwachung der Spermatogenese wobei CREM und/oder CREMabhängige Proteine bestimmt werden.

Das erfindungsgemäße Verfahren wird in Dokument D2 beschrieben.

3. Der in den Ansprüchen 1-4 beanspruchte Anmeldungsgegenstand erscheint im Licht des Obigen als neu und erfinderisch da Dokument D1 keinen Hinweis auf die Erfindung gibt und die Durchführbarkeit der Erfindung durch Dokument D2 belegt ist.

5

15

20 ويدي

Unser Zeichen: K 2375 - hu / msl

#### Patentansprüche

- 1. Verfahren zur Untersuchung bzw. Überwachung der Spermatogenese, wobei CREM und/oder CREM-abhängige Proteine bestimmt werden.
- 2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die CREMabhängigen Proteine Proacrosin, Protamin, Tp-1, MCS und/oder RT7 sind.
- 3. Kit zur Durchführung des Verfahrens nach Anspruch 1 oder 2, umfassend ein oder mehr von (a) (c)
  - (a) Primer für eine Amplifikation von für CREM- und/oder CREM-abhängigen Proteinen kodierende DNA,
  - (b) Antikörper gegen CREM und/oder CREM-abhängige Proteine,
    - (c) DNA-Proben für mRNA von CREM und/oder CREM-abhängigen Proteinen, sowie
    - (d) Standards und Nachweisreagentien für ein oder mehr von (a) (c), und
    - (e) Träger sowie übliche Hilfsstoffe.
- 4. Kit nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß die CREM-abhängigen Proteine Proacrosin, Protamin, Tp-1, MCS und/oder RT7 sind.

# **PCT**

#### INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

(Artikel 18 sowie Regeln 43 und 44 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts K 2375 hu/wd	WEITERES VORGEHEN		die Übermittlung des internationalen ormblatt PCT/ISA/220) sowie, soweit der Punkt 5				
Internationales Aktenzeichen	Internationales Anmel	dedatum	(Frühestes) Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr)				
PCT/DE 97/00245	(Tag/Monat/Jahr) 10/02/19	197	09/02/1996				
Anmelder	10,02,19		09,02,1990				
DEUTSCHES KREBSFORSCHUNGSZE	ENTRUMet al.						
Dieser internationale Recherchenbericht wurd Artikel 18 übermittelt. Eine Kopie wird dem			rstellt und wird dem Anmelder gemäß				
Dieser internationale Recherchenbericht umfa  X  Darüber hinaus liegt ihm jeweils e		Blätter. Bericht genannten Unte	rlagen zum Stand der Technik bei.				
1. X Bestimmte Ansprüche haben sich a	ıls nicht recherchierbar er	wiesen (siehe Feld I).					
2. Mangelnde Einheitlichkeit der Erfu	ndung (siehe Feld II).						
	3. In der internationalen Anmeldung ist ein Protokoll einer Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz offenbart; die internationale Recherche wurde auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt,						
das zu	sammen mit der internat	ionalen Anmeldung eing	gereicht wurde.				
das vo	-		nmeldung vorgelegt wurde,				
	Offenbarungsgehalt de	arung beigerugt war, da r internationalen Anme	ß der Inhalt des Protokolls nicht über den ldung in der eingereichten Fassung hinausgeht.				
das v	on der Internationalen R	echerchenbehörde in die	ordnungsgemäße Form übertragen wurde.				
4. Hinsichtlich der Bezeichnung der Erfindur	ng						
X wird d	er vom Anmelder eingere	eichte Wortlaut genehmi	gt				
wurde	der Wortlaut von der Be	hörde wie folgt festgese	tzt				
5. Hinsichtlich der Zusammenfassung			:				
X wird d	er vom Anmelder eingere	eichte Wortlaut genehmi	gt				
festges	etzt. Der Anmelder kann	der Internationalen Re	angegebenen Fassung von dieser Behörde cherchenbehörde innerhalb eines Monats nach nerchenberichts eine Stellungnahme vorlegen.				
6. Folgende Abbildung der <b>Zeichnungen</b> ist r	mit der Zusammenfassun	g zu veröffentlichen:					
Abb. Nr wie vo	m Anmelder vorgeschlag	en	X keine der Abb.				
weil de	er Anmelder selbst keine	Abbildung vorgeschlage	n hat				
weil di	ese Abbildung die Erfind	ung besser kennzeichnet					

Internationales Aktenzeichen

PCT/DE 97/00245

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 1 auf Blatt 1)
Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:
1. X Ansprüche Nr. weil Sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich Siehe Beilage
Ansprüche Nr. weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. Ansprüche Nr. weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.
Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)
Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:
1. Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche der internationalen Anmeldung.
2. Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchengebühr gerechtfertigt hätte, hat die Internationale Recherchenbehörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche der internationalen Anmeldung, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:
Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs  Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.  Die Zahlung zusätzlicher Gebühren erfolgte ohne Widerspruch.

WEITERE ANGABEN

#### PCT/ISA/ 210

Die Ansprüche sind zu allgemein formuliert um eine angemessene Suche zu ermöglichen. Die chemischen Verbindungen sind nicht durch ihre chemische Zusammensetzung kenngezeichnet sondern durh ihre biologischen Akktivität. Die Ausdrücke "zur positiven Regulierung ein oder mehr Stoffe von CREM, ..." und " zur negativen Regulierung ein oder mehr Stoffe von einer CREM-hemmende Verbindung, ..." beeinhalten eine grosse Zahl von Verbindungen . Durch derartige Ausdrücke werden chemische Substanzen nicht eindeutlich charakterisiert. Die beanspruchte therapeutische Wirkung ist nicht gestützt durch pharmakologische Beispiele. Durch die Abwesenheit pharmakologischer Daten wird die Beurteilung des technischen Gegenstandes der Ansprüche und des Standes der Technik fragwürdig und subjektiv. Es kann deshalb durchaus sein, dass der nächliegende Stand der Technik nicht im Recherchenbericht zittiert wurde (†

Internationale	s Aktenzeichen	
PCT/DE	97/00245	

			<u> </u>				
A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES IPK 6 A61K45/06							
Nach der I	Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK						
B. RECH	ERCHIERTE GEBIETE						
Recherchie IPK 6	Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole ) IPK 6 A61K						
Recherchie	Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen						
Während d	er internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank	(Name der Datenbank und evtl. verwendete	: Suchbegriffe)				
C. ALS W	ESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN						
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Ang	gabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.				
A	BIOLOGY OF REPRODUCTION, 50 (4). 869-881., XP000677640 WEST A P ET AL: "Differential r of cyclic adenosine 3',5'-monoph (cAMP) response element-binding and cAMP response element modula messenger ribonucleic acid transfollicle-stimulating hormone and in the adult rat testis" siehe Seite 879, Spalte 1, Absat Seite 880, Spalte 2, Absatz 3	regulation nosphate protein noscripts by androgen	1-7				
	ere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu hmen	Siehe Anhang Patentfamilie					
'A' Veröffe aber ni 'E' älteres I Anmel 'L' Veröffe scheine anderer soll od ausgefü 'O' Veröffe eine Be 'P' Veröffe dem be	dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist "&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist						
	Juli 1997	Absendedatum des internationalen Rech	nervnenoencnts				
Name und P	lame und Postanschrift der Internationale Recherchenbehörde  Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+31-70) 340-3016  Bevollmächtigter Bediensteter  Bevollmächtigter Bediensteter						

1

	PCI/DE	97/00245			
C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN					
Categorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.			
A	MOLECULAR ENDOCRINOLOGY, 7 (11). 1993. 1502-1514., XP002036608 DELMAS V ET AL: "Induction of CREM activator proteins in spermatids: Down-stream targets and implications for haploid germ cell differentiation" siehe Seite 1510, Spalte 2, Absatz 2 - Seite 1511, Spalte 2, Absatz 3	1-7			

Formblatt PCT/ISA/210 (Fortsetzung von Blatt 2) (Juli 1992)

1

# VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM **GEBIET DES PATENTWESENS**

# **PCT**

REC'D 1 1 MAY 1998

# INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHTPCT

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anw	alts	sigha Mittailu	ng über die Übersendung des internationalen			
K 2375	WEITERES VORGEHEI		rüfungsberichts (Formblatt PCT/IPEA/416)			
Internationales Aktenzeichen	Internationales Anmeldedatum	(Tag/Monat/Jahr)	Priority date (Tag/Monat/Jahr)			
PCT/DE97/00245	10/02/1997		09/02/1996			
Internationale Patentklassifikation (IPK)	nternationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK					
A61K45/06						
Anmelder						
DEUTSCHES KREBSFORSCH	UNGSZENTRUMet al.					
Dieser internationale vorläufige	e Prüfungsbericht wurde von der i	mit der internatio	nalen vorläufigen Prüfung beauftragten			
Behörde erstellt und wird dem	Anmelder gemäß Artikel 36 überr	nittelt.				
2. Dieser BERICHT umfaßt insge	esamt 3 Blätter einschließlich die	ses Deckblatts.				
⊠ Außerdem liegen dem Ber	icht ANLAGEN bei: dabei handelt e	s sich um Blätter	mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder			
Zeichnungen, die geänder	t wurden und diesem Bericht zugru	nde liegen, und/o	der Blätter mit vor dieser Behörde			
vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).						
Diese Anlagen umfassen insgesamt 1 Blätter.						
3. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:						
I ⊠ Grundlage des l	Rerichts					
II Priorität						
III						
IV MangeInde Einheitlichkeit der Erfindung						
V 🖂 Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und						
der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung						
VI ☐ Bestimmte ange	eführte Unterlagen					
VII 🗌 Bestimmte Män	gel der internationalen Anmeldun	g				
VIII 🗀 Bestimmte Bem	nerkungen zur internationalen Ann	neldung				
· *						
L						
Datum der Einreichung des Antrags	Da	tum der Fertigstell	ung dieses Berichts			
	2.7.05.00					
03/09/1997	03/09/1997 0 7. 05. 98					
Name und Postanschrift der mit der int	ternationalen vorläufigen Be	vollmächtigter Bed	iensteter (16003A)			
Prüfung beauftragten Behörde			Series Control of the series o			
Europäisches Patentam D-80298 München	it LL	ıdwig, G	(Langs of			

Telefon (+49-89) 2399-8698

Fax: (+49-89) 2399-4465

D-80298 München

Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523656 epmu d

# INTERNATIONALER VORLÄUFIGER **PRÜFUNGSBERICHT**

Internationales Aktenzeichen PCT/DE97/00245

I. Grundlage des Berich	s Berichts	des	Grundlage	I.
-------------------------	------------	-----	-----------	----

	Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigefügt, weil sie keine Änderungen enthalten.):							
	Bes	schreibung, Seiter	n:					
	1-5		ursprüngliche f	Fassı	ung			
	Pat	entansprüche, Nr.	:					
	1-4		eingegangen a	ım	2	22/04/1998	mit Schreiben vom	20/04/1998
2.	Auf	grund der Änderun	gen sind folgend	de Ur	nterlagen fort	gefallen:		
		Beschreibung.	Seiten:					
		Ansprüche,	Nr.:					
		Zeichnungen,	Blatt:					
3.			inden nach Auff	assui	ng der Behör	de über den	erungen erstellt worde Offenbarungsgehalt	
1.	Etw	raige zusätzliche Be	emerkungen:					
٧.							heit, der erfinderisc Stützung dieser Fes	hen Tätigkeit und de tstellung
1.	Fes	ststellung						
	Neu	uheit (N)		a: lein:	Ansprüche Ansprüche	1-4		
	Erfi	nderische Tätigkeit	, ,	a: lein:	Ansprüche Ansprüche	1-4		
	Gev	werbliche Anwendb		a: lein:	Ansprüche Ansprüche	1-4		
2.	Unt	erlagen und Erklär	ungen					

siehe Beiblatt

In diesem Bescheid wird werden folgende Dokument/e (D) genannt:

D1: Molecular Endocrinology 7, 1502-1514 (1993)
D2: Molecular Human Reproduction 4, 9-15 (1998)\*

\*dieses nachpublizierte Dokument gehört nicht zu dem für die Anmeldung relevanten Stand der Technik und wird nur als Expertenmeinung herangezogen

- Dokument D1 offenbart, daß der Transkriptionsaktivator CREM durch Phosphorylierung aktiviert wird und Gene in Ableserichtung (down-stream) aktiviert, welche bei der Spermiogenese von Bedeutung sind (Seite 1502/Zusammenfassung; Seite 1511, rechte Spalte, letzter Absatz des Textes).
- Die Anmeldung offenbart, daß die Spermatogenese gestört ist, wenn CREM-Defizienz vorliegt oder CREM nicht in phosphorylierter Form vorliegt.

Beansprucht wird ein Verfahren (und ein entsprechender Kit) zur Untersuchung/Überwachung der Spermatogenese wobei CREM und/oder CREMabhängige Proteine bestimmt werden.

Das erfindungsgemäße Verfahren wird in Dokument D2 beschrieben.

3. Der in den Ansprüchen 1-4 beanspruchte Anmeldungsgegenstand erscheint im Licht des Obigen als neu und erfinderisch da Dokument D1 keinen Hinweis auf die Erfindung gibt und die Durchführbarkeit der Erfindung durch Dokument D2 belegt ist.

5

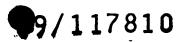
15

C 20

Unser Zeichen: K 2375 - hu / msl

#### Patentansprüche

- Verfahren zur Untersuchung bzw. Überwachung der Spermatogenese, wobei CREM und/oder CREM-abhängige Proteine bestimmt werden.
- 2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die CREMabhängigen Proteine Proacrosin, Protamin, Tp-1, MCS und/oder RT7 sind.
- 3. Kit zur Durchführung des Verfahrens nach Anspruch 1 oder 2, umfassend ein oder mehr von (a) (c)
  - (a) Primer für eine Amplifikation von für CREM- und/oder CREM-abhängigen Proteinen kodierende DNA,
  - (b) Antikörper gegen CREM und/oder CREM-abhängige Proteine,
  - (c) DNA-Proben für mRNA von CREM und/oder CREM-abhängigen Proteinen, sowie
  - (d) Standards und Nachweisreagentien für ein oder mehr von (a) (c), und
  - (e) Träger sowie übliche Hilfsstoffe.
- 25 4. Kit nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß die CREM-abhängigen Proteine Proacrosin, Protamin, Tp-1, MCS und/oder RT7 sind.



# 201 Rec'd PCT/PTO 10 AUG 1998

## Regulierung der Spermatogenese

Die vorliegende Erfindung betrifft eine pharmazeutische Zusammensetzung zur Regulierung der Spermatogenese und ein Verfahren zur Untersuchung der Spermatogenese sowie einen hierfür verwendbaren Kit.

Mit Spermatogenese wird die Entwicklung von Spermien bezeichnet. Ein Eingreifen in die Spermatogenese ist wünschenswert, wenn sie gestört ist und nicht zu funktionsfähigen Spermien führt. Andererseits könnte ein Eingreifen in die Spermatogenese auch genutzt werden, um eine Fertilitätskontrolle beim Mann durchzuführen.

Der vorliegenden Erfindung liegt somit die Aufgabe zugrunde, ein Mittel bereitzustellen, mit dem die Spermatogenese reguliert werden kann.

Erfindungsgemäß wird dies durch die Gegenständige in den Patentansprüchen erreicht.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist somit eine pharmazeutische Zusammensetzung, die sich zur Regulierung der Spermatogenese eignet. Eine solche Zusammensetzung umfaßt:

- zur positiven Regulierung
   ein oder mehr Stoffe von
   CREM, einer CREM-phosphorylierenden Verbindung und einer die Expression von CREM induzierenden Verbindung, und/oder
- zur negativen Regulierung
   ein oder mehr Stoffe von
   einer CREM-hemmenden Verbindung, einer die Phosphorylierung von

...

CREM hemmenden Verbindung und einer die Expression von CREM hemmenden Verbindung.

Die vorliegende Erfindung beruht auf der Erkenntnis des Anmelders, daß CREM (cAMP responsive element modulator) ein entscheidender Regulator der Spermatogenese ist. Der Anmelder hat gefunden, daß CREM ein Transkriptionsfaktor ist, der die Expression von an der Spermatogenese beteiligten Proteinen kontrolliert. Diese Proteine werden in der vorliegenden Anmeldung als CREM-abhängige Proteine bezeichnet. Beispiele solcher sind Proacrosin, Protamin, Tp-1 (transision protein-1) MCS (mitochondrial capsule seleno protein) und RT7 (mill germ cell specific protein). Findet sich eine CREM-Defizienz, d.h. ist CREM nicht oder nur vermindert bzw. nicht in phosphorylierter Form exprimiert, wodurch vorstehende Proteine ebenfalls nicht oder nur vermindert exprimiert sind, liegt eine gestörte Spermatogenese vor, die zu funktionsunfähigen Spermien führt.

In einer pharmazeutischen Zusammensetzung der vorliegenden Erfindung betrifft der Ausdruck "eine CREM-phosphorylierende Verbindung" jegliche zur Phosphorylierung von CREM geeignete Verbindungen, insbesondere Kinasen. Ferner betrifft der Ausdruck "eine die Expression von CREM induzierende Verbindung" jegliche Verbindungen, die direkt oder indirekt die Expression von CREM induzieren können. Desweiteren betrifft der Ausdruck "eine CREM-hemmende Verbindung" jegliche zur Hemmung von CREM geeignete Verbindungen, insbesondere gegen CREM-gerichtete Antikörper. Darüberhinaus betrifft der Ausdruck "eine die Phosphorylierung von CREM hemmende Verbindung" jegliche Verbindungen, die zur Hemmung der Phosphorylierung von CREM geeignet sind. Solche Verbindungen sind insbesondere Kinase-Inhibitoren, wie H7, H8, H89, HA 1004 und Walsh-Inhibitor. Weiterhin betrifft der Ausdruck "eine die Expression von CREM hemmende Verbindungen, die direkt oder indirekt die Expression von CREM hemmen können.

Der Fachmann weiß, wie er bestimmen kann, welche der für eine pharmazeutische Zusammensetzung der vorliegenden Erfindung genannten Stoffe und

(<u>.</u>...)

welche Mengen davon sich für die Spermatogenese-Regulierung bei einem einzelnen Probanden am besten eignen. Für den Fachmann bietet sich z.B. folgendes an: Herstellung einer transgenen Maus, die in runden Spermatiden des Hodens eine induzierbare CREB (cyclic AMP responsive element binding protein)-Mutante exprimiert. Diese Mutante dimerisiert mit CREM, wobei die Mutante gegenüber CREM dominant-negativ ist, d.h. CREM wird durch Dimerisierung mit dominant-negativem CREB inhibiert. Die transgene Maus ermöglicht daher die Bestimmung von Stoffen und deren Mengen, die Einfluß auf CREM und somit auf die Spermatogenese haben.

Zur Herstellung der transgenen Maus bietet sich an, in befruchtete Eizellen einer Maus einen Vektor einzuführen, der einen die Genexpression in runden Spermatiden ermöglichenden Promotor, wie den Protamin-Promotor (vgl. Zambrowicz, B.P. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90, (1990), 5071-5075), enthält. Unter der Kontrolle dieses Promotors steht eine DNA, die für ein Fusionsprotein aus dem mutierten CREB und einer veränderten Liganden-Bindungsdomäne des menschlichen Progesteronrezeptors kodiert (vgl. Wang, Y, et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 91, (1994), 8180-8184). Das mutierte CREB weist an der Position 133 nicht Serin sondern Alanin auf und kann daher nicht phosphoryliert werden, was den Verlust seiner Transkriptionsaktivität bedeutet. In der veränderten Liganden-Bindungsdomäne des menschlichen Progesteronrezeptors fehlen die Aminosäuren 892-933, wodurch diese Liganden-Bindungsdomäne nicht mehr durch Progesteron sondern nur noch durch den Liganden RU 486 gebunden werden kann. Durch letzteren wird das mutierte CREB im Fusionsprotein aktiviert.

Erfindungsgemäß wird auch ein Verfahren bereitgestellt, das sich zur Untersuchung bzw. Überwachung der Spermatogenese eignet. Ein solches Verfahren umfaßt die Bestimmung von CREM und/oder CREM-abhängigen Proteinen, z.B. Proacrosin, Protamin, Tp-1, MCS und RT7.

Für die Bestimmung von CREM und/oder CREM-abhängigen Proteinen können

übliche Verfahren verwendet werden. Günstig ist es, mittels PCR-Verfahren zu bestimmen, ob die für CREM und/oder CREM-abhängige Proteine kodierenden DNA-Sequenzen Mutationen aufweisen. Ferner bietet sich an, Punktionen am Hoden durchzuführen, um bevorzugt Spermatiden und besonders bevorzugt runde Spermatiden von Hoden zu untersuchen und die Expression von CREM und/oder CREM-abhängigen Proteinen zu bestimmen. Hierfür können CREM und/oder CREM-abhängige Proteine in einer Western-Blot-Analyse bestimmt werden, in der Antikörper gegen die einzelnen Proteine verwendet werden. Auch kann die mRNA von CREM und/oder CREM-abhängigen Proteinen in einer Northern-Blot-Analyse bestimmt werden, in der DNAs der einzelnen Proteine als Proben verwendet werden.

Erfindungsgemäß wird auch ein Kit bereitgestellt, der zur Bestimmung von CREM und/oder CREM-abhängigen Proteinen geeignet ist. Ein solcher Kit umfaßt:

ein oder mehr von (a) - (c)

- (a) Primer für eine Amplifikation von für CREM- und oder CREM-abhängigen Proteinen kodierender DNA,
- (b) Antikörper gegen CREM und/oder CREM-abhängige Proteine, z.B. Proacrosin, Protamin, Tp-1, MCS und RT7,
- (c) DNA-Proben für mRNA von CREM und/oder CREM-abhängigen Proteinen, z.B. Proacrosin, Protamin, Tp-1, MCS und RT7, sowie
- (d) Standards und Nachweisreagentien für ein oder mehr von (a) (c), und
- (e) Träger sowie übliche Hilfsstoffe.

Mit der vorliegenden Erfindung ist es möglich, die Spermatogenese zu regulieren,

d.h. eine gestörte Spermatogenese positiv zu regulieren, wodurch funktionsfähige Spermien gebildet werden, und eine normale Spermatogenese negativ zu regulieren, wodurch die Spermienbildung gehemmt wird. Die Regulierung der Spermatogenese ist reversibel, wodurch sich die negative Regulierung besonders zur Kontrolle der Fertilität eines männlichen Tieres, insbesondere des Mannes, eignet. Mit der vorliegenden Erfindung ist es ferner möglich, die Spermatogenese zu überwachen, was insbesondere wichtig ist, wenn regulierend eingegriffen worden ist.

K 2291

 $\mathbb{Q}_{[X_n]}\cdot$ 

#### Patentansprüche

- 1. Pharmazeutische Zusammensetzung, geeignet zur Regulierung der Spermatogenese, umfassend:
  - (a) zur positiven Regulierung
     ein oder mehr Stoffe von
     CREM, einer CREM-phosphorylierenden Verbindung und einer die
     Expression von CREM-induzierenden Verbindung, und/oder
  - (b) zur negativen Regulierung ein oder mehr Stoffe von einer CREM-hemmenden Verbindung, einer die Phosphorylierung von CREM hemmenden Verbindung und einer die Expression von CREM hemmenden Verbindung.
- 2. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die CREM-phosphorylierende Verbindung eine Kinase ist, und die die Phosphorylierung von CREM hemmende Verbindung ein Kinase-Inhibitor ist.
- Verfahren zur Untersuchung bzw. Überwachung der Spermatogenese, wobei CREM und/oder CREM-abhängige Proteine bestimmt werden.
- 4. Verfahren nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß die CREMabhängigen Proteine Proacrosin, Protamin, Tp-1, MCS und/oder RT7 sind.
- 5. Kit zur Durchführung des Verfahrens nach Anspruch 3 oder 4, umfassend ein oder mehr von (a) (c)

, y<sub>1</sub>...

- (a) Primer für eine Amplifikation von für CREM- und/oder CREM-abhängigen Proteinen kodierende DNA,
- (b) Antikörper gegen CREM und/oder CREM-abhängige Proteine,
- (c) DNA-Proben für mRNA von CREM und/oder CREM-abhängigen Proteinen, sowie
- (d) Standards und Nachweisreagentien für ein oder mehr von (a) (c), und
- (e) Träger sowie übliche Hilfsstoffe.
- 6. Kit nach Anspruch 5, adurch gekennzeichnet, daß die CREM-abhängigen Proteine Proacrosin, Protamin, Tp-1, MCS und/oder RT7 sind.
- 7. Verwendung von (b) der pharmazeutischen Zusammensetzung nach Anspruch 1 oder 2 zur Fertilitätskontrolle beim Mann.

K 2291

### Zusammenfassung

#### Regulierung der Spermatogenese

Die vorliegende Erfindung betrifft eine pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend

- (a) zur positiven Regulierung
   ein oder mehr Stoffe von
   CREM, einer CREM-phosphorylierenden Verbindung und einer die
   Expression von CREM-induzierenden Verbindung, und/oder
- (b) zur negativen Regulierung ein oder mehr Stoffe von einer CREM-hemmenden Verbindung, einer die Phosphorylierung von CREM hemmenden Verbindung und einer die Expression von CREM hemmenden Verbindung.

Ferner betrifft die Erfindung ein Verfahren zur Untersuchung der Spermatogenese sowie einen hierfür verwendbaren Kit.

#### From the INTERNATIONAL BUREAU

#### **PCT**

#### **NOTIFICATION OF ELECTION**

(PCT Rule 61.2)

United States Patent and Trademark Office

(Box PCT) Crystal Plaza 2 Washington, DC 20231

**ETATS-UNIS D'AMERIQUE** 

in its capacity as elected Office

Date of mailing (day/month/year)

22 September 1997 (22.09.97)

International application No. PCT/DE97/00245

International filing date (day/month/year)

10 February 1997 (10.02.97)

Applicant's or agent's file reference K 2375 hu/wd

Priority date (day/month/year)

09 February 1996 (09.02.96)

**Applicant** 

SCHÜTZ, Günther et al

1.	The designated Office is hereby notified of its election made:
	X in the demand filed with the International Preliminary Examining Authority on:
	03 September 1997 (03.09.97)
	in a notice effecting later election filed with the International Bureau on:
2.	The election X was
	was not
	made before the expiration of 19 months from the priority date or, where Rule 32 applies, within the time limit under Rule 32.2(b).

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

Beate Giffo-Schmitt

Telephone No.: (41-22) 338.83.38

Facsimile No.: (41-22) 740.14.35

14. August 1997 (14.08.97)

PCT WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM Internationales Büro
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation 6: (11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 97/28825 A61K 45/06 **A3** (43) Internationales

Veröffentlichungsdatum: (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE97/00245

(22) Internationales Anmeldedatum: 10. Februar 1997 (10.02.97)

(30) Prioritätsdaten:

į

196 04 773.0

9. Februar 1996 (09.02.96) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): **DEUTSCHES** KREBSFORSCHUNGSZENTRUM STIFTUNG DES ÖFFENTLICHEN RECHTS [DE/DE]; Im Neuenheimer Feld 280, D-69120 Heidelberg (DE).

(72) Erfinder; und

- (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): SCHÜTZ, Günther [DE/DE]; Zeppelinstrasse 86, D-69121 Heidelberg (DE). BLENDY, Julie, A. [US/DE]; Kastanienweg 8, D-69221 Dossenheim (DE). KÄSTNER, Klaus [DE/DE]; Kastanienweg 8, D-69221 Dossenheim (DE). WEINBAUER, Gerhard [DE/DE]; Idenbrockplatz 16, D-68159 Münster (DE). NIESCHLAG, Eberhard [DE/DE]; Gremmendorfer Weg 91, D-48167 Münster (DE).
- (74) Anwalt: HUBER, Bernard; Huber & Schüssler, Truderinger Strasse 246, D-81825 München (DE).

(81) Bestimmungsstaaten: JP, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL,

#### Veröffentlicht

Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Anderungen eintreffen.

(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen Recherchenberichts: 2. Oktober 1997 (02.10.97)

- (54) Title: SPERMATOGENESIS CONTROL
- (54) Bezeichnung: REGULIERUNG DER SPERMATOGENESE

#### (57) Abstract

The present invention relates to a pharmaceutical composition comprising: (a) for positive control, one or more substances of cAMP responsive element modulator (CREM), a CREM phosphorylating compound and a CREM expression inducing compound, and/or (b) for negative control, one or more substances of a CREM-inhibiting compound, a CREM phosphorylating inhibiting compound and a CREM expression inhibiting compound. The invention also relates to a process for investigating spermatogenesis and a kit usable therefor.

#### (57) Zusammenfassung

Die vorliegende Erfindung betrifft eine pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend (a) zur positiven Regulierung ein oder mehr Stoffe von CREM, einer CREM-phosphorylierenden Verbindung und einer die Expression von CREM-induzierenden Verbindung, und/oder (b) zur negativen Regulierung ein oder mehr Stoffe von einer CREM-hemmenden Verbindung, einer die Phosphorylierung von CREMhemmenden Verbindung und einer die Expression von CREM-hemmenden Verbindung. Ferner betrifft die Erfindung ein Verfahren zur Untersuchung der Spermatogenese sowie einen hierfür verwendbaren Kit.

# PATENT COOPERATION TREATY

From the INTERNATIONAL BUREAU

**PCT** 

COMMUNICATION OF INTERNATIONAL APPLICATIONS

(PCT Article 20)

To

United States Patent and Trademark Office (Box PCT) Crystal Plaza 2 Washington, DC 20231 ETATS-UNIS D'AMERIQUE

in its capacity as designated Office

Date of mailing:

02 October 1997 (02.10.97)

The International Bureau transmits herewith copies of the international applications having the following international application numbers and international publication numbers:

International application no.:

International publication no.:

WO97/28825

PCT/DE97/00245

CORRECTED OF RRIGHE.

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No.: (41-22) 740.14.35

Authorized officer:

J. Zahra

Telephone No.: (41-22) 338.83.38